

Primera línea de tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico triple negativo

Julia Tejerina-Peces, Fernando Moreno Antón

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Palabras clave:

Cáncer de mama triple negativo. Triple negativo. Primera línea. Algoritmo.

Resumen

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se asocia con un alto riesgo de recurrencia y, generalmente, un mal pronóstico. Más de un tercio de las pacientes con CMTN desarrollarán metástasis a distancia durante el curso de su enfermedad. Aunque la quimioterapia ha sido históricamente la opción principal de tratamiento para el CMTN metastásico, este escenario ha cambiado recientemente con la llegada de opciones de tratamiento como los inhibidores de PARP para pacientes con mutación de *BRCA*, así como la inmunoterapia en pacientes con tumores PD-L1 positivos. En este artículo se propone un algoritmo de tratamiento para la primera línea de CMTN metastásico basado en una revisión de la evidencia disponible más reciente.

Keywords:

Triple-negative breast cancer. Triple-negative. First-line. Algorithm.

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is associated with a high risk of recurrence and generally a bad prognosis. More than one-third of patients with TNBC will present distant metastases during the course of their disease. Although chemotherapy has been the main treatment option for metastatic TNBC for a long time, this scenario has changed recently with the advent of the PARP inhibitors for patients harbouring a mutation in the *BRCA* genes and also with the results of immunotherapy in patients with PD-L1-positive tumours. The present manuscript proposes a treatment algorithm for patients with metastatic TNBC based on the currently available, most relevant literature on the topic.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Tejerina-Peces J, Moreno Antón F. Primera línea de tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico triple negativo. Rev Cáncer 2023;37(1):1-7

DOI: 10.20960/revcancer.00026

Correspondencia:

Julia Tejerina-Peces. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos.
C/ Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: tejerinajulia@gmail.com

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores hormonales (RH) y HER2; representa el 12-17 % de los cánceres de mama (1).

Se diagnostica con más frecuencia en mujeres de raza negra e hispana, en edades más jóvenes y en estadios más avanzados. Comparado con otros subtipos, las recurrencias del CMTN son más precoces, frecuentes y generalmente, se producen a nivel visceral, afectando con mayor frecuencia al pulmón y al sistema nervioso central.

BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El CMTN comprende distintos subtipos histológicos con diferente pronóstico. Aunque la mayoría corresponde a carcinomas ductales de alto grado, algunos más infrecuentes como el carcinoma adenoide quístico o el carcinoma secretor se caracterizan por un pronóstico más favorable (2).

En los últimos años ha sido posible profundizar en la clasificación de este heterogéneo subgrupo de tumores de mama aplicando nuevas herramientas de biología molecular.

Mediante análisis de expresión génica con el panel PAM50, los tumores triple negativo se distribuyen en subtipos intrínsecos, de los que el 72 % se corresponden con el perfil de expresión *basal-like* (3). Ampliando el panel con 55 genes adicionales (genes de claudinas, mesenquimales y asociados a hipoxia/angiogénesis) se ha identificado el subtipo *claudin-low* caracterizado por la ausencia o baja expresión de marcadores epiteliales (como claudinas) y la expresión elevada de genes relacionados con la transición epitelio-mesénquima y relacionados con la respuesta inmune (4). Posteriormente, Lehmann y cols., analizando la expresión génica de 587 tumores triple negativos, identificaron seis subtipos moleculares diferentes: *basal-like 1* (BL1), *basal-like 2* (BL2), *mesenchymal* (MES), *immunomodulatory* (IM), *mesenchymalstem-like* (MSL) y *luminal androgen receptor* (LAR) (5). Más recientemente, Burstein y cols. utilizando la expresión de ARNm y el perfil de ADN clasificaron el CMTN en cuatro grupos con pronósticos diferentes. Dos de ellos se superponen con los de Lehmann (LAR y MES) y los otros dos (BLIS y BLIA) incluyen a los otros cuatro subgrupos de Lehmann. En esta clasificación, los tumores BLIS (*basal-like immunosuppressed*) y BLIA (*basal-like immune-activated*) fueron los de peor y mejor pronóstico, respectivamente, comparados con los otros subtipos (6).

La publicación del atlas del genoma del cáncer (del inglés, TCGA) ha ofrecido una nueva visión de las características moleculares del CMTN, especialmente del subtipo basal, destacando las mutaciones de *TP53*, *PIK3CA*, *BRCA 1* y *2*. Otras potenciales dianas terapéuticas identificadas en el TCGA incluyen *PTEN*, *INPP4B*, *BRAF*, *EGFR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *IGFR1*, *KIT*, *MET*, *PDGFRA* y la vía *HIF1-α/ARNT* (7). La identificación de estas alteraciones podría ser utilizada terapéuticamente mediante terapias dirigidas a las mismas.

Finalmente, comparado con otros subtipos, el CMTN es más inmunogénico y presenta mayor porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) así como mayor expresión de PD-L1 en células tumorales y del sistema inmune, lo que sugiere que la administración de inmunoterapia podría ser una estrategia óptima en esta población de pacientes (8,9).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas disponibles para la primera línea de tratamiento del CMTN metastásico incluyen la administración de quimioterapia (en monoterapia o en combinación), antiangiogénicos, inhibidores de PARP [poli (ADP-ribosa) polimerasa] e inmunoterapia.

La selección del tratamiento debería basarse en el análisis de biomarcadores (expresión de PD-L1 y mutaciones germinales de *BRCA*), factores relacionados con la enfermedad (la carga tumoral, el intervalo libre de enfermedad, los tratamientos previos y su respuesta a ellos), factores relacionados con el paciente (preferencias, edad biológica, comorbilidades y situación funcional), factores psicosociales, así como en el acceso a fármacos.

Quimioterapia

La quimioterapia ha sido el tratamiento estándar del CMTN y hasta hace pocos años la única alternativa de tratamiento disponible. A pesar de la mayor quimiosensibilidad del CMTN, la duración de la respuesta habitualmente es corta y la supervivencia global (SG) menor que en otros fenotipos tumorales (10). La interpretación de los resultados de los ensayos clínicos con quimioterapia está limitada debido a que la mayoría de los estudios incluían pacientes con fenotipos tumorales distintos y fueron realizados en una era en la que la utilización de taxanos e incluso antraciclinas no eran incorporados en los regímenes adyuvantes. Por este motivo, la evidencia disponible no es siempre aplicable a la población actual.

A pesar de estas limitaciones, las guías actuales permiten establecer las siguientes recomendaciones para la selección del régimen adecuado de quimioterapia (11,12).

Tratamiento con regímenes de monoterapia frente a regímenes de combinación

La administración de regímenes de quimioterapia en combinación aumenta el porcentaje de respuestas y la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a la monoterapia. Sin embargo, se asocia a mayor toxicidad, con escaso beneficio en términos de SG. De este modo, la recomendación general consiste en la administración de monoquimioterapia secuencial, reservando la administración de poliquimioterapia para pacientes con crisis visceral, rápida progresión clínica o necesidad de respuesta rápida.

Esquemas recomendados en primera línea

Los regímenes basados en taxanos o antraciclinas se consideran el tratamiento de elección en primera línea, fundamentalmente en aquellas pacientes que no hayan sido expuestas a estos anteriormente, en etapas iniciales, o que tengan un intervalo libre de enfermedad mayor de 12 meses desde su administración en (neo)adyuvancia.

En pacientes que vayan a ser tratadas en primera línea con paclitaxel, se recomienda considerar una pauta semanal de tratamiento, mientras que en aquellas que vayan a recibir docetaxel se recomienda utilizar la pauta trisemanal, dado que la pauta semanal de tratamiento tiene mayor toxicidad. En el caso de haber sido tratadas previamente con antraciclinas y si se considera la opción de un retratamiento con estas, se recomienda utilizar una primera línea con doxorubicina liposomal para reducir el riesgo de toxicidad cardíaca.

Otras alternativas válidas incluyen el tratamiento con capecitabina y vinorelbina cuando el intervalo libre de enfermedad es inferior a 12 meses tras exposición previa a antraciclinas y taxanos en etapas iniciales y cuando la paciente desee evitar la alopecia.

Durante los últimos años, los derivados del platino han despertado especial interés en el manejo de las pacientes con CMTN debido a su capacidad para unirse y romper la doble hélice de ADN. En modelos preclínicos, las células con mutaciones de *BRCA* y que, por tanto, carecen de uno de los mecanismos de reparación de ADN, son más sensibles a los agentes que inducen daño en este. En el estudio TNT, 376 pacientes con CMTN o mutaciones de *BRCA* fueron aleatorizadas a recibir docetaxel (100 mg/m²) o carboplatino (AUC 6). No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de respuestas (31,4 % frente a 34 %, $p = 0,66$), SLP (3,1 frente a 4,5 meses, $p = 0,4$) ni SG (12,8 frente a 12,0 meses, $p = 0,96$) entre las pacientes tratadas con carboplatino y docetaxel, respectivamente. Sin embargo, en las pacientes con mutación de *BRCA* el porcentaje de respuestas con carboplatino duplicó el obtenido con docetaxel (68 % frente a 33,3 %, $p = 0,03$) y mejoró la SLP (6,8 frente a 4,4 meses, $p = 0,002$). Por el contrario, en las pacientes sin mutación

de *BRCA* no se observaron diferencias significativas en término de respuestas (28,1 % frente a 34,5 %, $p = 0,3$) ni en SLP (13). En un estudio de fase III publicado recientemente que aleatorizó a 240 pacientes con CMTN en primera línea a recibir paclitaxel (175 mg/m² día 1) y gemcitabina (1250 mg/m² días 1 y 8) frente a cisplatino (75 mg/m²) y gemcitabina (1250 mg/m² días 1 y 8), se observó una mediana de SLP de 7,73 meses para cisplatino-gemcitabina y de 6,47 meses para paclitaxel-gemcitabina (HR: 0,69, $p = 0,009$) (14). Estos datos confirman la eficacia de los derivados del platino en CMTN y apoyan su administración en primera línea de tratamiento, especialmente en pacientes con mutaciones de *BRCA*.

Antiangiogénicos

La expresión intratumoral de VEGF es superior en CMTN que en el resto de los tumores de mama, ofreciendo así una base biológica para la utilización de antiangiogénicos (11).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que se ha evaluado en cáncer de mama metastásico HER2 negativo en combinación con paclitaxel (estudio ECOG 2100), docetaxel (estudio AVADO) y diferentes regímenes de quimioterapia (estudio RIBBON-1) (15-17).

El análisis de subgrupos del estudio ECOG 2100 mostró que en CMTN la combinación de bevacizumab y paclitaxel redujo el riesgo de progresión un 51 % y duplicó la SLP (5,3 frente a 10,6 meses) comparada con paclitaxel en monoterapia (15). Este beneficio en SLP fue confirmado por el estudio AVADO en combinación con docetaxel (16). Sin embargo, en el estudio RIBBON -1 no se observó una mejoría al incorporar bevacizumab en primera línea en la población (17). En el metaanálisis de estos tres estudios, en la población de pacientes con tumores triple negativos, la incorporación de bevacizumab mostró un aumento en el porcentaje de respuestas (42 % frente a 23 %, $p < 0,0001$) y una mejoría en SLP (8,1 frente a 5,4 meses; HR: 0,63, $p < 0,0001$) frente a quimioterapia sola (18). A pesar de este beneficio en términos de SLP, el tratamiento con bevacizumab no tiene factores predictivos de respuesta, aumenta el riesgo de efectos adversos (HTA, proteinuria, fenómenos tromboembólicos) y no ha demostrado una mejoría en SG, por lo que debería valorarse el riesgo-beneficio de su administración y considerarse fundamentalmente en pacientes de mayor riesgo.

El tratamiento de mantenimiento con bevacizumab y capecitabina (comparado con bevacizumab solo), tras un tratamiento de inducción en primera línea con docetaxel y bevacizumab, mejora la SLP (11,9 frente a 4,3 meses; HR: 0,38, $p < 0,0001$) y la SG (39 frente a 23,7 meses; HR: 0,43, $p = 0,0003$) en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y puede considerarse su administración en pacientes seleccionadas tras tratamiento inicial con bevacizumab y taxanos (19).

Inhibidores de PARP

Se estima que aproximadamente el 75 % de los cánceres de mama en pacientes con una mutación patogénica de *BRCA1* son de fenotipo triple negativo, mientras que entre un 11-18 % de las pacientes que desarrollan un CMTN son portadoras de alguna mutación de estos genes. Los genes *BRCA* participan en la reparación del daño en la doble hélice de ADN, por lo que las mutaciones patogénicas de estos genes hacen que la maquinaria de reparación dependa de la actividad de PARP. Los inhibidores de PARP inducen la acumulación de daño en el ADN que no puede ser reparado y conduce a la muerte celular mediante un fenómeno conocido como letalidad sintética (20).

Los inhibidores de PARP se han desarrollado en cáncer de mama metastásico con mutación de *BRCA* en monoterapia (olaparib y talazoparib) y en combinación con quimioterapia basada en platino (veliparib).

El estudio de fase III OLYMPIAD incluyó 302 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo y mutación germinal de *BRCA* tratadas con ≤ 2 líneas previas que fueron aleatorizadas a recibir olaparib frente a quimioterapia a elección del investigador (capecitabina, eribulina o vinorelbina). El tratamiento con olaparib alcanzó una mejoría en SLP frente a la quimioterapia (7 frente a 4,2 meses; HR: 0,58, $p < 0,001$) así como en porcentaje de respuestas (59,9 % frente a 28,8 %). Este beneficio no se tradujo en una mejoría en SG (19,3 frente a 18,1 meses; HR: 0,9, $p = 0,51$). No obstante, en el análisis de subgrupos predefinidos (primera frente a sucesivas líneas, CMTN frente a RH+, exposición previa a platino) se observó un beneficio en las pacientes tratadas en primera línea a favor de olaparib (22,6 frente a 14,7 meses; HR: 0,51) (21).

EMBRACA es un estudio de fase III aleatorizado que incluyó 431 pacientes, con cáncer de mama avanzado HER2 negativo y mutación germinal de *BRCA*, tratadas con ≤ 3 líneas previas que fueron asignadas 2:1 a recibir talazoparib o quimioterapia a elección del investigador (capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina). La mediana de SLP fue mayor para las pacientes tratadas con talazoparib (8,6 frente a 5,6 meses; HR: 0,54, $p < 0,001$), así como el porcentaje de respuestas (62,6 % frente a 27,2 %). No obstante, no se alcanzó una mejoría en la SG de las pacientes (19,3 frente a 19,5 meses; HR: 0,848; $p = 0,17$) (22).

Además de la actividad de los inhibidores de PARP en monoterapia, las pacientes con mutación de *BRCA* podrían obtener beneficio al combinarlos con derivados del platino debido a la dificultad de reparación del daño en el ADN inducido por la quimioterapia. Con estos datos, el estudio BROCADE 3 aleatorizó a 509 pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 negativo y mutación germinal de *BRCA* a recibir carboplatino y paclitaxel combinado con veliparib o placebo. Las pacientes que interrumpieron

el tratamiento con carboplatino y paclitaxel sin progresión mantuvieron veliparib o placebo como mantenimiento. La mediana de SLP fue superior en las pacientes que recibieron veliparib frente a la que recibieron placebo (14,5 frente a 12,6 meses; HR: 0,71, $p = 0,002$), sin mejoría en la mediana de SG (35,5 frente a 28,2 meses; HR: 0,95, $p = 0,67$) (23).

Inmunoterapia

Debido a la mayor activación del sistema inmune en CMTN, se han desarrollado diferentes estudios de fase I y II que evalúan el tratamiento en monoterapia con anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 (24). Los resultados de estos estudios muestran un bajo porcentaje de respuesta (≈ 5 %), algunas de ellas duraderas y más frecuentes en tumores PD-L1+ y en pacientes tratadas en líneas más precoces (20-25 % en primera línea frente a 5-8 % en segunda y sucesivas líneas) (25).

La combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel en pacientes con CMTN alcanzó un porcentaje de respuesta del 39,4 % y unas medianas de SLP y SG de 5,5 y 14,7 meses, respectivamente (26). Estos resultados sugieren la capacidad de la quimioterapia de favorecer la muerte celular mediada por el sistema inmune y justifican el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados de inmunoterapia en asociación con quimioterapia.

El IMpassion 130 es un estudio de fase III que aleatorizó (1:1) a 902 pacientes con CMTN a recibir atezolizumab 840 mg i.v. (los días 1 y 15 cada 28 días) frente a placebo en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m² semanal (los días 1, 8 y 15 cada 28 días). Los dos objetivos principales del estudio fueron demostrar una mejoría en SLP (en la población con intención de tratar y el subgrupo de pacientes con tumores PD-L1+) y en SG (en la población con intención de tratar y en caso de demostrarse diferencias significativas, en el subgrupo PD-L1+). El tratamiento con atezolizumab se asoció a una mejoría en SLP tanto en la población con intención de tratar (7,2 frente a 5,5 meses; HR: 0,8, $p < 0,001$) como en la población PD-L1+ (7,5 frente a 5 meses; HR: 0,62, $p < 0,001$). El análisis de SG en la población con intención de tratar no mostró diferencias significativas (21,3 frente a 17,6 meses; HR: 0,84, $p = 0,08$). Debido al diseño jerárquico del estudio, no se pudo realizar una comparación formal en la población PD-L1+. No obstante, en el momento de ese primer análisis, se observa una mediana de SG de 25 meses en el grupo de pacientes tratadas con atezolizumab frente a 15,5 meses en el grupo de pacientes tratadas con placebo (HR: 0,62; IC 95 %: 0,45-0,86). Estos datos se han confirmado en el segundo análisis con mayor seguimiento (18 meses) y número de eventos (59 %), alcanzándose una mediana de SG de 25 y 18 meses para las pacientes con tumores PD-L1+ tratadas con atezolizumab

y placebo, respectivamente (HR: 0,71; IC 95 %: 0,54-0,93) (27). Los eventos adversos que llevaron a interrumpir el tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con atezolizumab y nab-paclitaxel (15,9 %) que con placebo y nab-paclitaxel (8,2 %); la neuropatía periférica fue la causa más frecuente de esta interrupción (grado 3 en el 6 % de las pacientes tratadas con atezolizumab + nab-paclitaxel y en el 3 % de las pacientes tratadas con placebo + nab-paclitaxel). Los efectos adversos de especial interés (EAEI) que aparecieron con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con atezolizumab fueron exantema (34 % frente a 26 %), hipotiroidismo (18 % frente a 5 %) e hipertiroidismo (5 % frente a 1 %) (28).

Sin embargo, más recientemente, la combinación de paclitaxel y atezolizumab en el estudio IMPASSION 131 no ha demostrado mejorar la SLP frente a paclitaxel en pacientes con CMTN PD-L1+ (6 frente a 5,7 meses; HR: 0,82, $p = 0,2$) y, adicionalmente, en el análisis intermedio de ha observado la tendencia negativa en la población PD-L1+ en la SG (22,1 meses en el brazo de atezolizumab frente a 28,3 meses en el brazo de placebo; HR: 1,12 (IC: 95 %: 0,76-1,65) (29).

El ensayo de fase III KEYNOTE-355 evalúa pembrolizumab en pacientes con CMTN metastásico no tratadas previamente. En la parte 1 del ensayo se evaluó la seguridad de pembrolizumab en combinación con 1 de 3 regímenes de quimioterapia (nab-paclitaxel 100 mg/m² iv, días 1, 8 y 15; paclitaxel 90 mg/m², días 1, 8 y 15; o gemcitabina 1000 mg/m² y carboplatino AUC 2, días 1 y 8). La parte 2 del estudio aleatorizó a 847 pacientes a recibir pembrolizumab o placebo en combinación con nab-paclitaxel, paclitaxel o carboplatino/gemcitabina. Los objetivos principales del estudio fueron demostrar una mejoría en SLP y SG en la población global y en la población de tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10). Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuestas, la duración de la respuesta y el porcentaje de control de la enfermedad. La combinación de pembrolizumab y quimioterapia mejoró significativamente la SLP en pacientes con CPS ≥ 10 (9,7 frente a 5,6 meses; HR: 0,65, $p = 0,0012$) (30). Más recientemente se han presentado los resultados de SG que muestran cómo en las pacientes con CPS ≥ 10 la administración de pembrolizumab aumenta la mediana de SG de 16,1 frente a 23 meses (HR: 0,73; IC 95 %: 0,55-0,95; $p = 0,0093$) (31). Respecto a la seguridad, se observaron efectos adversos de grado ≥ 3 en el 5,3 % de las pacientes tratadas con pembrolizumab frente al 0 % en las pacientes tratadas con placebo. Los efectos adversos inmunomediados condujeron a la interrupción del tratamiento en el 2,8 % de las pacientes tratadas con pembrolizumab; los más frecuentes fueron las alteraciones tiroideas (19 %) seguidas de neumonitis (2,5 %).

Nuevas líneas de investigación

Durante los últimos años, el mayor conocimiento de la heterogeneidad del CMTN ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a poblaciones específicas.

La vía PI3K/AKT está frecuentemente implicada en el CMTN mediante la presencia de mutaciones activadoras de PIK3CA o AKT, así como mediante la pérdida de PTEN. Aunque el inhibidor de AKT ipatasertib no demostró beneficio en combinación con taxanos, más recientemente, el estudio de fase II PAKT mostró una mejoría en SLP al añadir capivasertib al tratamiento con paclitaxel en CMTN (32-34). El estudio de fase III CAPItello 290, actualmente en marcha, espera confirmar los resultados observados en el estudio de fase II.

Los resultados obtenidos por los anticuerpos conjugados con quimioterapia (sacituzumab govitecán, trastuzumab deruxtecán, datopotamab deruxtecán) en líneas más avanzadas han llevado al desarrollo de ensayos clínicos que intentan incorporarlos a la primera línea de tratamiento (35-37). De este modo, los estudios de fase III ASCENT-03 y ASCENT-04 evalúan el papel de sacituzumab govitecán frente a quimioterapia a elección del investigador, tanto en monoterapia para tumores PD-L1 negativos (ASCENT-03) como en combinación con pembrolizumab para tumores con expresión de PD-L1 (ASCENT-04). En el estudio TROPION BREAST-02, 600 pacientes con CMTN no candidatas a recibir inmunoterapia serán aleatorizadas a recibir datopotamab deruxtecán o diferentes opciones de quimioterapia a elección del investigador.

Finalmente, respecto al tratamiento con inmunoterapia, están en marcha diferentes ensayos que evalúan distintas combinaciones con quimioterapia y terapias dirigidas, nuevos agentes dirigidos al sistema inmune, así como estudios de biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia que contribuirán a una mejor selección de las pacientes.

Propuesta de tratamiento del cáncer de mama triple negativo metastásico en primera línea

La aproximación terapéutica del CMTN en primera línea debería realizarse en función de la expresión de PD-L1 y de la presencia de mutaciones germinales de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Así, los tumores PD-L1 positivos serían candidatos a tratamientos dirigidos a optimizar la respuesta inmune, mientras que los tumores con mutación germinal de *BRCA* serían candidatos a tratamiento con derivados del platino y/o inhibidores de PARP. Para el resto de los tumores, la administración de quimioterapia continúa siendo el tratamiento estándar, debiéndose individualizar la selección de los distintos fármacos en función de la exposición a tratamientos previos, intervalo libre de enfermedad, necesidad de respuesta y perfil de seguridad (Fig. 1).

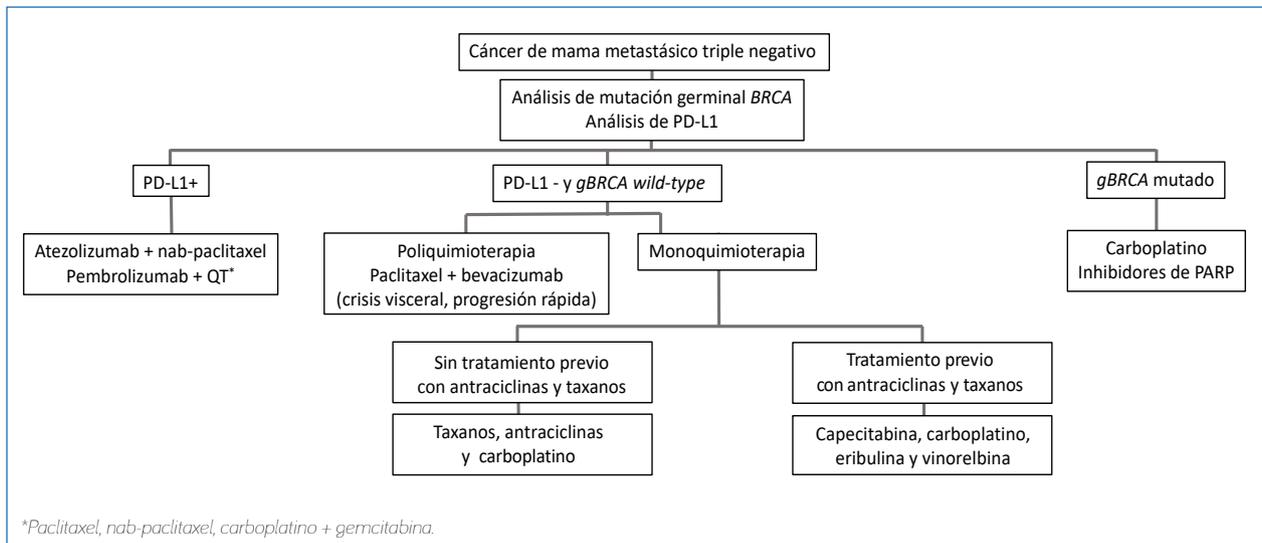


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento en cáncer de mama triple negativo metastásico en primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363(20):1938-48. DOI: 10.1056/NEJMra1001389
- Geyer FC, Pareja F, Weigelt B, Rakha E, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. The spectrum of triple-negative breast disease: high-and low-grade lesions. *Am J Pathol* 2017;187(10):2139-51. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.03.016
- Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(21):5222-32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1282
- Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res BCR* 2010;12(5):R68. DOI: 10.1186/bcr2635
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750-67. DOI: 10.1172/JCI45014
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SAW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(7):1688-98. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61-70. DOI: 10.1038/nature11412
- Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1354-60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1061
- Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014;2(4):361-70. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127
- Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* 2021;397(10286):1750-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)[†]. *Ann Oncol* 2018;29(8):1634-57. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
- Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):31-45. DOI: 10.1007/s12094-018-02010-w
- Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628-37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7
- Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):436-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70064-1
- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Pérez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76. DOI: 10.1056/NEJMoa072113
- Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3239-47. DOI: 10.1200/JCO2008.216457
- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1252-60. DOI: 10.1200/JCO2010.28.0982
- Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013;24(11):2773-80. DOI: 10.1093/annonc/mdt276
- Gligorov J, Doval D, Bines J, Alba E, Cortés P, Pierga JY, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1351-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70444-9
- Garber HR, Litton JK. Integrating poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of early breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2019;31(3):247-55. DOI: 10.1097/CCO000000000000516

21. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450
22. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Tazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753-63. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905
23. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(10):1269-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2
24. García-Tejido P, Cabal ML, Fernández IP, Pérez YF. Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: The future of immune targeting. *Clin Med Insights Oncol* 2016;10(Suppl 1):31-9. DOI: 10.4137/CMOS34540
25. Malhotra MK, Emens LA. The evolving management of metastatic triple negative breast cancer. *Semin Oncol* 2020;47(4):229-37. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.005
26. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolane SM, Chang CW, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: A phase 1b clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(3):334-42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5152
27. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):44-59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8
28. Schneeweiss A, Rugo HS, Winer EP, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, et al. IMpassion130: Expanded safety analysis from a Phase 3 study of atezolizumab (A) + nab-paclitaxel (nP) in patients (pts) with treatment (tx)-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):1068-1068. DOI: 10.1200/JCO2019.37.15_suppl.1068
29. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2022;32(8):994-1004. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.801
30. Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
31. Cortés J, Rugo HS, Cescon DW, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387:217-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2202809
32. Kim SB, Dent R, Im SA, Espié M, Blau S, Tan AR, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1360-72. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30450-3
33. Dent D, Kim S, Oliveira M, et al. Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib combined with paclitaxel for -PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer: Primary results from IPATunity130 Cohort A. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2020 Abstract GS3-04. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-04
34. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, et al. Capiasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: The PAKT Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(5):423-33. DOI: 10.1200/JCO.19.00368
35. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(16):1529-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485
36. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated her2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
37. Krop I, Juric D, T Shimizu, Tolder A, Spira A, Mukohara T, et al. Datopotamab deruxtecan in advanced/metastatic HER2 negative breast cancer: Triple negative breast cancer results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2021. Abstract GS1-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-GS1-05